

УДК 618.36-083.3

© І. В. Каліновська, Л. В. Герман, 2013.

ЗМІНИ ІМУНОЛОГІЧНОГО СТАТУСУ ВАГІТНИХ З НЕВИНОШУВАННЯМ НА ТЛІ ПЕРВИННОЇ ПЛАЦЕНТАРНОЇ НЕДОСТАТНОСТІ ПРИ ЗАСТОСУВАННІ ПРОТЕФЛАЗИДУ

І. В. Каліновська, Л. В. Герман*Кафедра акушерства і гінекології ФПО (зав. – професор О. М. Юзько), Буковинський державний медичний університет, 58000, Україна, м. Чернівці, пл. Театральна, 2; E-mail: kalinovska@bsmu.edu.ua*

CHANGES OF THE IMMUNOLOGIC STATUS OF PREGNANT WOMEN WITH MISCARRIAGE ON THE BACKGROUND OF THE INITIAL PLACENTAL INSUFFICIENCY AT APPLICATION OF PROTEFLASID

I. V. Kalinovskaya, L. V. German

SUMMARY

The article presents the results of immunologic status changes in pregnant women on the background of placental insufficiency development. We have established an increase of the proinflammatory IL-2 level and a reduction of the anti-inflammatory IL-4 level, which results in dysfunction of the endothelial cells of the vascular wall, a vascular spasm, and an ischemia of the placenta. We have demonstrated that proteflasid is an effective preparation for pregnant women with miscarriage at the initial placental insufficiency.

ИЗМЕНЕНИЯ ИММУНОЛОГИЧЕСКОГО СОСТОЯНИЯ БЕРЕМЕННЫХ С НЕВЫНАШИВАНИЕМ НА ФОНЕ ПЕРВИЧНОЙ ПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ С ПРИМЕНЕНИЕМ ПРОТЕФЛАЗИДА

И. В. Калиновская, Л. В. Герман

РЕЗЮМЕ

В статье приведены результаты изменений иммунологического состояния беременных при развитии первичной плацентарной недостаточности. Показано увеличение уровня провоспалительных интерлейкинов IL-2 и уменьшение уровня противовоспалительных IL-4, что приводит к нарушению функции эндотелиальных клеток сосудистой стенки, к сосудистому спазму и ишемии плаценты. Доказано, что применение протефлазида способствует нормализации иммунного статуса данной группы беременных, предупреждает развитие вторичной плацентарной недостаточности и снижает перинатальные потери.

Ключові слова: вагітні, плацентарна недостатність, інтерлейкіни.

Плацентарна недостатність є поширеним ускладненням гестації. Висока частота плацентарної недостатності, перинатальна захворюваність і смертність вимагають подальшого вивчення патогенезу даної патології вагітності з метою пошуку ефективних методів ранньої діагностики, прогнозування, профілактики і лікування цього ускладнення вагітності. В останні роки велику роль у розвитку плацентарної недостатності відводять порушенню імунних взаємовідношень в системі мати-плацента-плід [1, 5].

Формування плацентарних структур викликає суттєві зміни в імунокомпетентній сфері організму вагітних. Ці зміни спрямовані на забезпечення імунного захисту ембріона, надалі плоду від агресії імунної системи матері [2]. Суттєву роль в імунних зв'язках гестаційного процесу відіграють цитокіни. Цитокіни – це білки, які виробляються переважно активованими клітинами імунної системи, позбавлені специфічності до антигенів і є медіаторами міжсистемних взаємодій та міжклітинних комунікацій при імунній відповіді [3, 4]. У зв'язку з цим ми провели дослідження цитокінів у крові вагітних з

первинною плацентарною недостатністю у вагітних з невиношуванням в анамнезі та оцінили ефективність застосування препарату протефлазид для корекції порушень імунітету.

Метою дослідження було вивчити зміни рівня прозапального IL-2 та протизапального IL-4 у сироватці крові вагітних з первинною плацентарною недостатністю на тлі невиношування та оцінити ефективність застосування препарату протефлазид для корекції даних порушень.

МАТЕРІАЛ ТА МЕТОДИ

Нами було вивчено зміни рівня прозапального IL-2 та протизапального IL-4 у сироватці крові вагітних з плацентарною недостатністю у вагітних з невиношуванням в терміні з 6 до 40 тижнів вагітності, що склали основну групу (50 вагітних). Контрольну групу склали 30 здорових вагітних без проявів явищ плацентарної недостатності віком від 18 до 35 років. Вагітні основної та контрольної груп обстежувалися в різні періоди гестації: до 8 тижнів вагітності (ранній ембріональний період), з 8 до 18 тижнів (ранній фетальний період), з 19 до 27 тижнів, з 28 до 40 тижнів

(III триместр вагітності). Для виділення вагітних з первинною плацентарною недостатністю використовували наступні критерії: анамнестичні (наявність відмерлих вагітностей в анамнезі, самовільних викиднів), дані об'єктивного обстеження та результати ультразвукових досліджень (УЗД) (кровомазання в малих термінах вагітності, діагностоване за УЗД часткове відшарування хоріона, відставання розмірів та передбачуваної маси плоду від гестаційного терміну), результати доплерометричного дослідження (зменшення об'єму хоріона, зниження фето- і матково-плацентарного кровотоку). Вік обстежених основної групи – від 18 до 35 років. Серед супутніх захворювань у вагітних основної групи в 27% зустрічалась анемія I ступеня, в 16% – дифузний зоб I-II ступеня, в 8% – вегетативна судинна дистонія за кардіальним типом. Рівень ІЛ-2 та ІЛ-4 визначали декількоразово за допомогою набору реагентів «ProCon ІЛ-2, ІЛ-4», розробленою в Науково-дослідного інституту (НДІ) морфології людини Російської академії медичних наук (РАМН). Для корекції імунологічних порушень нами застосовувався протекфлазід, що має імунорегулюючу дію. Даний препарат збільшує продукцію ендогенного альфа- та гама-інтерферонів до фізіологічного та генетично обумовленого рівня організму, стимулює неспецифічну резистентність організму, підвищуючи захоплюючі, поглинаючі та перетравлюючі здібності макрофагів. Протекфлазід застосовують перорально у вигляді крапель по 10 крапель 2 рази на добу за 40 хвилин до прийому їжі протягом 2 тижнів. Препарат метаболізується повністю. Період напіввиведення складає 5-9 годин. Препарат не токсичний та не має побічних ефектів.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

У 5 вагітних (10%) з 50 обстежених основної групи спостерігався дефіцит ІЛ-4 у сироватці, що в середньому складало 5,61 пг/мл. Це в 1,7 раза менше, ніж у контрольній групі. Тоді як рівень прозапального ІЛ-2 зростав до 209,70 пг/мл. Цю підгрупу складала вагітні з явищами плацентарної недостатності та синдромом затримки розвитку плода в III триместрі вагітності (з 28 до 40 тижнів).

Ретроспективний аналіз акушерського анамнезу показав, що в 17 жінок (34%) ранній ембріональний період вагітності супроводжувався кровомазаннями, частковим відшаруванням хоріона. У 27 жінок (54%) перша половина вагітності супроводжувалась явищами загрози переривання вагітності, у 10 жінок (20%) вже з 16 тижнів за даними УЗД виявлено ознаки плацентарної недостатності. Всі 30 вагітних цієї підгрупи мали несприятливий результат у пологах: народили дітей з явищами затримки внутрішньоутробного розвитку (3 випадки – 3%), гіпотрофією (4 випадки – 8%), внутрішньоутробною гіпоксією (12 випадків – 24%). У вагітних контрольної групи (в терміні 28-40 тижнів вагітності) показники рівня ІЛ-2 та ІЛ-4 були в межах норми і складала відповідно 90,00 та 7,66 пг/мл. При обстеженні вагітних з первинною плацентарною недостатністю на тлі невиношування в II триместрі (в терміні 19-27 тижнів вагітності) виявлено зниження рівня прозапального ІЛ-4 до 3,45 пг/мл. У контрольній групі у здорових вагітних в цьому терміні рівень ІЛ-4 був у межах норми. Рівень прозапального ІЛ-2 в даній підгрупі вагітних склав 99,00 пг/мл (табл. 1).

Таблиця 1

Концентрація цитокінів (пкг/мл) в периферичній крові у здорових вагітних та у вагітних з невиношуванням (M±m)

Група дослідження та терміни	ІЛ-4	ІЛ-2
Основна група		
Ранній ембріональний період	2,67±1,20*	239,00±2,50*
Ранній фетальний період	4,17±1,60*	46,50±3,70*
Середній фетальний період	3,45±1,50*	99,30±7,20*
Пізній фетальний період	5,61±2,80	209,10±5,10*
Контрольна група		
Ранній ембріональний період	9,00±1,00	51,30±5,20
Ранній фетальний період	8,30±1,80	76,60±4,70
Середній фетальний період	11,00±2,00	90,00±3,00
Пізній фетальний період	7,66±2,00	99,00±2,00

Примітка: * – вірогідні відмінності щодо контрольної групи (p<0,05).

У вагітних основної групи в терміні від 8 до 18 тижнів вагітності (в ранньому фетальному періоді) рівень ІЛ-4 коливався в межах 4,17-4,65 пг/мл, тобто спостерігається незначне зниження рівня ІЛ-4 порівняно з нормою, тоді як рівень ІЛ-2 становить 46,50 пг/мл. У контрольній групі рівень ІЛ-2, ІЛ-4 був у межах норми.

При дослідженні ІЛ-2, ІЛ-4 у вагітних основної групи в ранньому ембріональному періоді (до 8 тижнів вагітності) виявлено різке зниження рівня ІЛ-4 до 2,67 пг/мл та збільшення рівня ІЛ-2 до 239,00 пг/мл, а у випадках, де вагітність закінчилася відмерлою (в 7%), рівень ІЛ-4 різко знижений до 0,91 пг/мл і відзначається надзвичайно високий рівень ІЛ-2 (267,00 пг/мл). Отримані результати досліджень показали, що сироватковий рівень ІЛ-2, ІЛ-4 є додатковим критерієм у діагностиці розвитку первинної плацентарної недостатності, а також прогностичним критерієм високого ризику перинатальних ускладнень. Високий рівень прозапального ІЛ-2 (цитокінів Th1) та зниження рівня протизапальних ІЛ-4 (цитокінів Th2) при плацентарній недостатності у вагітних з невиношуванням в II та III триместрах вагітності веде до ушкодження ендотелію, яке відбувається за рахунок активного впливу цитокінів на реакції системи гемостаза, зокрема на ендотеліальні клітини судинної стінки. Це викликає порушення проникності та функції капілярів ендотелію, в тому числі і судин плаценти. В умовах пошкодження ендотелію відбувається переважання продукції тромбоксану, що веде до стійкого судинного спазму. На цьому фоні виникає ішемія клітин плаценти. Недостатність фетоплацентарної системи, яка виникає при цьому, призводить до хронічної гіпоксії плода і затримки його розвитку. Нами, з метою корекції цих порушень у даної групи вагітних (основна група), було застосовано препарат протекфлазид. Вагітні приймали даний препарат в різні гестаційні терміни по 10 крапель 2 рази на добу за 40 хвилин до прийому їжі протягом 2 тижнів. Контроль за ефективністю застосування даного препарату проводили по визначенню рівня ІЛ-2 та ІЛ-4 в сироватці крові вагітних після проведеного лікування за допомогою набору реагентів «ProCon

ІЛ-2, ІЛ-4», розробленого в НДІ морфології людини РАМН. При оцінці результатів було виявлено нормалізацію показників інтерлейкінів в сироватці крові вагітних основної групи, що наближались до показників групи контролю. Слід зазначити, що найбільш ефективним було застосування протекфлазиду у вагітних в ранньому ембріональному та ранньому фетальному періодах на етапі формування фетоплацентарного комплексу.

ВИСНОВКИ

1. Одним із основних факторів розвитку первинної плацентарної недостатності є зростання вмісту в крові прозапальних цитокінів (ІЛ-2) і зменшення рівня протизапальних цитокінів (ІЛ-4).

2. Застосування препарату протекфлазид з метою імюнокорекції є ефективним та обґрунтованим, сприяє нормалізації показників гуморального імунітету. Це, в свою чергу, запобігає розвитку вторинної плацентарної недостатності та знижує перинатальні втрати. Таким чином, протекфлазид є необхідним препаратом в комплексі лікувальних заходів у вагітних з плацентарною недостатністю.

ЛІТЕРАТУРА

1. Демина Т. Н. Иммунологические аспекты синдрома задержки внутриутробного развития плода (обзор литературы) / Т. Н. Демина, С. А. Джеломанова // Медико-социальные проблемы семьи. – 2001. – № 1. – С. 73–80.
2. Круть Ю. Я. Особенности иммунных реакций в системе мать-плод при нормальной беременности (обзор) / Ю. Я. Круть, В. М. Шафафрчук // Перинатология та педіатрія. – 2003. – № 3. – С. 42–45.
3. Кулаков В. И. Плацентарная недостаточность и инфекция : руководство для врачей / Кулаков В. И., Орджоникидзе Н. В., Тютюнник В. Л. – М., 2004. – 494 с.
4. Серов В. Н. Диагностика и терапия плацентарной недостаточности / В. Н. Серов // Русский медицинский журнал. – 2002. – № 7. – С. 34–37.
5. Myatt L. Oxidativ stress in the placenta / L. Myatt, X. Cui // Histochem Cell Biol. – 2004. – № 122. – P. 369–382.